

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(11)Publication number : **04-368332**(43)Date of publication of application : **21.12.1992**

(51)Int.Cl.

A61K 31/80
// C07C 69/68(21)Application number : **03-167520**(71)Applicant : **KOKEN KK**(22)Date of filing : **13.06.1991**(72)Inventor : **IJIMA KUNIHITO**
KATO HARUKI
NAGANUSHI YUICHIROU**(54) PRODUCTION OF AGENT FOR SUPPRESSING MALIGNANT TUMOR OF ANIMAL**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a process for producing an agent effective for suppressing malignant tumor of animals including human and composed mainly of an L- lactic acid oligomer or slightly modified low-molecular L-lactic acid condensate and a cyclic condensate.

CONSTITUTION: L-lactic acid is heated in an atmosphere of an inert gas such as nitrogen gas under atmospheric pressure or reduced pressure to distill off the water existing in the monomer and then the water formed by the condensation reaction. The resultant oligo-condensation product of L-lactic acid is dissolved or suspended in methanol, equilibrated in an atmosphere at a constant temperature and filtered. The obtained methanol solution is dried under reduced pressure and dissolved in acetonitrile. The solution is passed through a reverse phase ODS column preliminarily equilibrated with 10-20% acetonitrile water of pH 2-3 and eluted stepwise by successively increasing the acetonitrile concentration. After eluting with 40-50% acetonitrile water of pH 2-3, the fraction eluted with acetonitrile water having a concentration of $\geq 80\%$ is collected.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3418199号

(P3418199)

(45) 発行日 平成15年 6 月16日 (2003. 6. 16)

(24) 登録日 平成15年 4 月11日 (2003. 4. 11)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 31/765

A 6 1 K 31/765

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

// C 0 8 G 63/08

C 0 8 G 63/08

63/78

63/78

C 0 8 L 67/04

C 0 8 L 67/04

請求項の数 8 (全 13 頁)

(21) 出願番号

特願平3-167520

(22) 出願日

平成 3 年 6 月13日 (1991. 6. 13)

(65) 公開番号

特開平4-368332

(43) 公開日

平成 4 年12月21日 (1992. 12. 21)

審査請求日

平成10年 4 月23日 (1998. 4. 23)

(73) 特許権者 000162940

興研株式会社

東京都千代田区四番町 7 番地

(72) 発明者 飯島 邦仁

東京都練馬区下石神井 6-13-11-105

(72) 発明者 加藤 陽樹

埼玉県飯能市大河原140-1

(72) 発明者 長主 陽一郎

神奈川県大和市中央 3 丁目 9 番 4 号

(74) 代理人 100082304

弁理士 竹本 松司 (外 2 名)

審査官 瀬下 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 常圧又は減圧下で L-乳酸を窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気下で加熱し、先ずモノマー共存水、続いて縮合反応で生成した水分を反応系外に溜去し、得られた L-乳酸低縮合物をメタノールに溶解懸濁させ、一定温度の雰囲気中で平衡化後濾別し、該メタノール溶液を減圧乾燥した後、アセトニトリルに溶し、予め PH 2~3 の 10~25% アセトニトリル水で平衡化しておいた逆相系 ODS カラムにかけ、アセトニトリル濃度を順次上げてステップワイズ溶出を行い、PH 2~3 の 40~50% アセトニトリル水溶出後、80% 以上のアセトニトリル濃度で溶出した分画を採取することを特徴とする動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤の製造方法。

【請求項 2】 常圧下加熱が温度 150℃ 以上で行なわれることを特徴とする請求項 1 に記載の動物の悪性腫瘍

2

細胞増殖抑制剤の製造方法。

【請求項 3】 減圧下加熱が温度 120℃ 以上で段階的に圧力を下げて行われることを特徴とする請求項 1 に記載の動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤の製造方法。

【請求項 4】 常圧下、低温で加熱し、モノマー共存水及び縮合反応で生成した水分を溜去後、減圧と昇温とを 2~3 段階で行い 20mmHg 以下、150~170℃ まで進め、最後に 10mmHg 以下、180~200℃ で 1~2 時間加熱して残存モノマー及び低沸点物質を溜去することを特徴とする請求項 1 に記載の動物の悪性腫瘍細胞増殖抑制剤の製造方法。

【請求項 5】 常圧又は減圧下で L-乳酸を窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気下で加熱し、先ずモノマー共存水、続いて初期縮合反応で生成した水分を反応系外に溜去し、得られた L-乳酸低縮合物をメタノールに溶解懸

濁させ、一定温度の雰囲気中で平衡化後濾別し、該メタノール溶液に1/4～1/3量の水を加え、中和後減圧乾燥し、含水アセトニトリルに溶かし、予めアセトニトリル、次いで水で洗浄しておいたODSカラムにかけ、水-20～25%アセトニトリル水-アセトニトリルとイソクラチックに溶出する時、20～25%アセトニトリルで溶出した分画を採取することを特徴とする動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法。

【請求項6】 常圧下加熱が温度150℃以上で行なわれることを特徴とする請求項5に記載の動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法。

【請求項7】 減圧下加熱が温度120℃以上で段階的に圧力を下げて行われることを特徴とする請求項5に記載の動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法。

【請求項8】 常圧下、低温で加熱し、モノマー共存水及び縮合反応で生成した水分を溜去後、減圧と昇温とを2～3段階で行い20mmHg以下、150～170℃まで進め、最後に10mmHg以下、180～200℃で1～2時間加熱して残存モノマー及び低沸点物質を溜去することを特徴とする請求項5に記載の動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、人を含む動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】動物の悪性腫瘍抑制剤及びその製造方法は、特開昭59-33223号、特開昭60-28930号として提案されている。

【0003】そして、悪性腫瘍細胞の細胞培養で発見された悪性腫瘍細胞増殖抑制活性物質は分離同定を経て、その主成分がL-乳酸オリゴマー及びL-乳酸の環状低縮合物または若干修飾された低分子量L-乳酸縮合体であることが判ってきた。

【0004】L-乳酸(α-ヒドロキシプロピオン酸)オリゴマーの製法には種々あるが、低分子量オリゴマーは、粘着性が強く、相互溶解及びマスキング効果があるために、活性部単離が困難であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、L-乳酸オリゴマーまたは若干修飾された低分子量L-乳酸縮合体及びL-乳酸の環状低縮合物を主成分とする人を含む動物の悪性腫瘍抑制剤を製造する方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明の動物の悪性腫瘍抑制剤の製造方法は、常圧又は減圧下でL-乳酸を窒素ガス等の不活性ガスを導入しながら加熱し、先ずモノマー共存水、続いて縮合反応で生成した水分を反応系外に溜去し、得られたL-乳酸低縮合物をメタノールに溶解

懸濁させ、一定温度の雰囲気中で平衡化後濾別し、該メタノール溶液を減圧乾燥した後、アセトニトリルに溶し、予めPH2～3の10～25%アセトニトリル水で平衡化しておいた逆相系ODSカラムにかけ、アセトニトリル濃度を順次上げてステップワイズ溶出を行い、PH2～3の40～50%アセトニトリル水溶出後、80%以上のアセトニトリル濃度で溶出した分画を採取する。

【0007】また、常圧又は減圧下でL-乳酸を窒素ガス等の不活性ガスの雰囲気下で加熱し、先ずモノマー共存水、続いて縮合反応で生成した水分を反応系外に溜去し、得られたL-乳酸低縮合物をメタノールに溶解懸濁させ、一定温度の雰囲気中で平衡化後濾別し、該メタノール溶液に水を1/3～1/4量加え、中和し、減圧乾燥した後、アセトニトリルに溶かし、予めアセトニトリルで洗い、水で平衡化しておいたODSカラムにかけ、水でモノマーを溶離後、20～25%アセトニトリル水でナトリウム塩を溶出し、次いでアセトニトリルで残りを溶出する。活性部分は25%アセトニトリル溶出部である。

【0008】常圧下加熱は150℃以上で行う。

【0009】減圧下加熱は120℃以上で段階的に圧力を下げて行われる未反応L-乳酸モノマー及び低沸点生成物の溜去は、常圧下、低温で加熱し、モノマーの共存水及び縮合反応で生成した水分を溜去後、減圧と昇温とを2～3段階で行い20mmHg以下、150～170℃まで進め、最後に10mmHg以下180～200℃で1～2時間加熱して行なう。

【0010】L-乳酸(α-ヒドロキシプロピオン酸)は室温では液体で、通常2分子が水素結合で結合した状態で存在し、その濃厚溶液中にはlactic anhydride(2分子縮合したもの)が10～15%含まれる。L-乳酸は、加熱により容易に脱水縮合し、重合体に変化し固化する。縮合度は共存する水分量及び反応温度により調節できるが、水の溜去時に蒸発熱が奪われて反応液温度が低下するので、水分溜去には加熱温度に見合った蒸発速度が必要になる。

【0011】ここで必要とするL-乳酸オリゴマーは、分子量1300以下でプロピレングリコールに溶解するか、少なくとも分散液となるものでなければならない。例えば185℃で常圧下で攪拌し、窒素ガスを導入しながら3時間加熱しただけでも得られるし、160℃で温度一定にし、反応系内の圧力を500、300、100、50mmHgと1～2時間間隔で減圧してしていてもよいが、常圧低温(例えば油浴温度145℃)で共存水をゆっくり3時間前後かけてL-乳酸モノマー拾数%になるまで溜去後、0.5～1時間かけて150mmHgまで減圧して2.5～3時間保ち、次いで10mmHg以下、150～160℃で3時間保ち、最後に180～200℃で1～2時間反応させることにより、モノ

マーの殆どない3, 4, 5…14, 15と連続した縮合度のオリゴマーが得られる。また、最後に180~200℃に加熱させることによって低沸点物質の溜去も行われる(図1)。

【0012】これらの反応物は室温では固化し、再溶解が困難になるので、まだ流動性のあるうち一定量のメタノールに溶解分散させるか、仕込量の1/5量のエタノールを加え均一溶液とした後、メタノールを加え、溶解分散させるか、または固化したものを冷却装置付きの破砕器で破砕し、一定量のメタノール中において50~60℃で攪拌して溶解分散させ、一定温度(25℃)雰囲気中で平衡化させたのち濾別し、減圧乾燥してアセトニトリル溶液とし、逆相ODSカラムにかけて分画する。即ち予めアセトニトリル-pH2~3HCL水溶液(25:75)(以下25%アセトニトリル(酸性)という)で平衡化しておいたODSカラムに、アセトニトリルに溶した反応物のメタノール溶解分をのせ、先ず15~25%アセトニトリル(酸性)、続いて40~50%アセトニトリル(酸性)で溶離後、80~100%アセトニトリル(酸性)で溶離し、抑制効果を有する画分を得る(図5)。

【0013】一般に反応液は直鎖状縮合物と環状縮合物(ラクチド)との混合物より成り、縮合度nは17くらいまであり、これらの完全な相互分離は現在のところ不可能で、単一物質として特定出来ないが抑制効果に程度の違いはあってもそれぞれ作用しあっているものと思われる。又、縮合度 $n \geq 4$ の環状縮合物(ラクチド)と直鎖状縮合物とは大まかには分けられるが、 $n=2, 3$ のラクチドは直鎖状縮合物と挙動を共にし分離することができない。このことは、親和力が強いばかりでなく、閉じ込められた系内で一種の可逆平衡が成立しているのではないと思われる。ここで対照とする分子量約1300以下の縮合物に関しては、直鎖状物はメタノールに、環状物はアセトニトリルに、それぞれよく溶けるが、ODSカラムで40%アセトニトリル(酸性)で溶離する粘性の強い画分はメタノールにもアセトニトリルにも溶解しにくい性質を有する。

【0014】また、反応液を中和して25%アセトニトリル水溶液でODSカラムより溶離すると、活性部分が溶出してくるが環状縮合物(ラクチド)はアセトニトリル成分の多い溶離液でないと溶離してこない(ラクチドの分離)。

【0015】なお、L-乳酸(α -ヒドロキシプロピオン酸)低分子オリゴマーは、吸着性が強いためにHCL以外の触媒を用いる製法は精製が困難なため、安全性の面からもHCL触媒及び無触媒系反応を用いる。

【0016】

【実施例】実験1

1. 製法

(1) L-乳酸500mlを下降形接続管、攪拌棒、

窒素ガス導入管を備えたセパラブルフラスコに入れ、マントルヒーターで145℃で3時間、続いて145℃、150mmHgで2時間加熱した。溜出水は保温した下降形接続管を経て還流冷却器付フラスコに入り冷却されフラスコに貯る。次に、30分かけて数mmHgまで減圧し、155℃で3時間保った後、185℃で1.5時間加熱して目的のオリゴマーを得た(図1)。そして、まだ流動性のあるうちに2倍量のメタノール中に注入攪拌し、25℃の室で放冷平衡化した。

【0017】(2) (1)と同様な装置を用い、155℃で常圧、3時間加熱後、160℃、40mmHgで3時間、最後に185~190℃、数mmHgで1.5時間加熱し同様なオリゴマーを得た。

【0018】(3) (1)と同様な装置を用い、185℃、常圧で3時間加熱したところ、低沸点物質が共存した(図2)。

【0019】(4) 同様に160℃に温度一定にして、真空度を500→300→100→50mmHgと変え、各1時間保った(図3)。

【0020】(5) 同様に160℃、常圧で3時間加熱後、減圧し、3.5mmHg、185℃で1.5時間加熱した(図4)。

【0021】2. 精製

(1) メタノール分散液を濾紙で濾過(室温25℃)し、メタノール可溶分を取った後減圧乾燥し、アセトニトリル溶液とし、アセトニトリル-水(PH2.0 HCL)=(25:75)で平衡化しておいた逆相ODS(ケムコLC-sorb SP-C-ODS)カラムにかけ、アセトニトリル-水(PH2.0 HCL)=(25:75), (50:50), (10:0)の順にステップワイズ溶出し、アセトニトリル溶出分を得た。そして、中和後、数回エタノール置換を行い、減圧乾燥後、プロピレングリコールに溶解し抑制剤とした。

【0022】(2) 反応液のメタノール溶液を濾別後、中和乾燥し、アセトニトリル溶液とし、水で平衡化しておいたODSカラムにかけ、水-20~25%アセトニトリル-アセトニトリルの順にステップワイズ溶出する時、20~25%アセトニトリル水で溶出してくる画分が活性部であった。

【0023】実験2

毒性実験

試験マウス数:各10

方法

(1) ノードマウス雌4週令の背側部皮下に抑制剤を一日一回連続3回投与した。その後10日経過を見た結果、死亡率は0であった。

投与量:50mg/0.5mlH₂O(約2.5g/kg相当)

【0024】(2) マウスC57Black(8週令)の尾部の血管に抑制剤を一日一回連続10回投与

(IV)した。その後10日経過を見た結果、外観的变化はなく死亡率は0であった。

投与量：50mg/ml溶液0.2ml(400mg/kg)

【0025】(3) ピーグル犬 雌 6ヶ月令 体重7kgに抑制剤を一日一回連続静脈注射(IV)し、10日間観察した結果、外貌に特別の異常反応は認められなかった(臨床的变化なし)。

投与量：0.7g(100mg/kg)

【0026】実験3

悪性腫瘍抑制試験

A. ノードマウスICR NU/NU 雌4週令の背側部皮下に、人の悪性腫瘍細胞(株細胞)としてHela Cell(人子宮頸部癌株細胞)及びKB(人鼻咽頭癌株細胞)を移植し、移植後3日目より、実験群には抑制剤を一日一回計11回連続投与し、対照群には生理的食塩

水を同様に投与した。その後投与を停止し、移植後7週目に腫瘍を取りだし秤量した。ただし、抑制率は次式で与えられる。

【0027】

抑制率 = $(1 - \text{実験群の腫瘍重量g} / \text{対照群腫瘍重量g}) \times 100\%$

以下に、その結果を表として示す。

【0028】

【表1】

10 (i) Hela Cell (人子宮頸部癌株細胞)

移植数：1×10⁷ヶ

投与方法：皮下投与(sc)

投与量：30mg 0.3ml (3日目より)

結果：対照群と実験群ともに5例の腫瘍重量を以下に示す。

【0029】

| No | 対照群 (g) | 実験群 (g) |
|-----|---------|---------|
| 1 | 2.71 | 1.10 |
| 2 | 3.81 | 1.71 |
| 3 | 2.11 | 0.95 |
| 4 | 2.94 | 1.30 |
| 5 | 3.36 | 1.35 |
| Σx | 14.96 | 6.41 |
| x平均 | 2.99 | 1.28 |

抑制率 57.1%

【0030】

【表2】

(ii) KB (人鼻咽頭癌株細胞)

移植数：1×10⁷ヶ

投与量：20mg/0.2ml

結果：対照群と実験群ともに5例の腫瘍重量を以下に示す。

【0031】

| No | 対照群 (g) | 実験群 (g) |
|--------------|---------|---------|
| 1 | 6.64 | 2.37 |
| 2 | 6.33 | 3.32 |
| 3 | 6.19 | 1.91 |
| 4 | 6.02 | 2.23 |
| 5 | 6.78 | 3.04 |
| Σx | 31.96 | 12.87 |
| \bar{x} 平均 | 6.39 | 2.57 |

抑制率 59.8%

【0032】B.

【表3】マウスC57Black 雄(8週令)にLL

C(マウス肺癌細胞) 1.0×10^6 ケを移植(SC)

し、Aと同一方法で移植翌日より11回投与した。

20 結果 : 対照群と実験群ともに5例の腫瘍重量を以下に示す。

【0033】

| No | 対照群 (g) | 実験群 (g) |
|--------------|---------|---------|
| 1 | 3.95 | 2.44 |
| 2 | 4.20 | 1.87 |
| 3 | 4.56 | 2.24 |
| 4 | 3.20 | 2.40 |
| 5 | 4.48 | 2.10 |
| Σx | 20.39 | 10.25 |
| \bar{x} 平均 | 4.08 | 2.05 |

抑制率 49.8%

【0034】臨床例

方法: 抑制剤100mgをプロピレングリコール1mlに溶かした溶液(以下抑制剤液という)を作成し、体重1kg当たり抑制剤30mg(抑制剤液0.3ml)換算量をビタミン剤、ブドウ糖等の点滴液に加えて混合し、点滴静注した。投与は1日1回5回連続投与後3日間中止し、9日目より又連日5回投与し、以後患者の状態を時間経過と共に観察した。

【0035】例1: 胃癌

鶏卵大の腫瘍をもち、出血していた患者(60歳男)に抑制剤液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、前記方法で投与したところ、5日目で薬効が現れ、出血が停止し、食欲が出て体調が回復してきた。更に、レントゲン検査で薬効を追跡し、腫瘍の縮小化が認められた。これは、胃カメラによっても確認された。

【0036】例2: 甲状腺癌

肥大した浸潤性腫瘍をもち、血液が浸潤し、リンパ節転移した患者(50歳男)に抑制剤液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、同様に点滴静注した。投与

後6日目より血液等の浸潤が止まり、日時の経過と共に肥大化した腫瘍及びリンパ節が縮小してきた。同時に体力も回復し薬効に対する充分な有意さを示した。

【0037】例3：肺癌

やはり大きくなった気管支癌の患者（55歳男）に抑制剤液15mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、同様な方法で投与した。投与後5日目には効果が現れ、喀痰中の血液は消失し、癌細胞は著しく減少し、全身状態の改善が見られるようになった。2ヶ月後のX線検査では腫瘍は縮小し、同時に体力の著しい回復が見られた。

【0038】例4：子宮癌

出血を伴う子宮頸癌患者に抑制剤液12mlをブドウ糖点滴液500mlに混合し、同様な方法で投与した。投与後4～5日で出血が止まり、症状の改善が見られ、1ヶ月経っても出血していない。2ヶ月後CTスキャンにより腫瘍の縮小化を確認した。

抑制効果に対する評価

反応液を中和してからODSカラムで分画した活性部分（ODS-2）は縮合度nが4以下の環状物（ラクチド）と縮合度nが8以下の直鎖状縮合物のナトリウム塩より成り、人子宮頸部癌株細胞Hela-S-3を移植したヌードマウスに1日1回皮下投与すると2～3回投与で効果が現れ、数回の投与で著しい抑制効果を示すようになり、腫瘍の縮小へと移行するが、これを維持するには連続投与する必要がある。

【0039】これに対し、反応液をそのままODSカラムで分画した活性部分（ODS-80）は環状縮合物を含み、直鎖状縮合物と共に縮合度nが大きい所まで連続（実用上 $n \leq 17$ ）しており、投与後数日して抑制効果が現れ初め、10回投与後投与を止めても腫瘍の増殖は認められないほど長期間有効性を示す。従ってODS-80の場合、初めの5日間、1日1回投与後は4～5日間隔の投与で充分と思われるが、マウスでは代謝サイクルの違いから確認出来ない。

【0040】 α -ヒドロキシ酸、特にL-乳酸の縮合物は生体内で容易に分解され体外に排出されてしまうことは、多くの研究者によって確認されているし、また筋肉組織には常に疲労によって生じた乳酸が存在している。また、乳酸アシドーシスを起こすほど、分解速度が早いわけでもなく、薬理的に毒性なく有効量を連続して投与

でき、また副作用を考慮する必要もない。さらに腫瘍の種特異性は認められない。

【0041】

【発明の効果】本発明の動物の悪性腫瘍抑制剤製造方法によって得られた悪性腫瘍抑制剤は、実施例で述べたごとく、生体系に用いる毒性実験では生体に特別の異常はなく、マウスに移植した悪性腫瘍細胞の増殖抑制試験においては、投与開始数日で増殖が停止し、その後投与を停止したにもかかわらず腫瘍は有意に縮小化し、さらに臨床例からも患者の体力が回復し、腫瘍の縮小化が確認された。また、皮下投与によって安定的に有効性を示すことから、生態において安定な持続制をもつ物質であり、有効かつ安心して使用可能な抗癌剤として適したものである。

【0042】そして、本発明の悪性腫瘍抑制剤製造方法は、生態系を利用することなく、化学的方法によるもので、従来の製造方法に比べ極度の簡略化と時間の短縮、材料費の節減が可能である。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例に係る無触媒系反応液（中和）のFAB-MSスペクトル

【図2】本発明の実施例に係る185℃常温下3時間加熱した場合の反応液のFAB-MSスペクトル

【図3】本発明の実施例に係る160℃温度一定にして500→300→100→50mmHgと減圧した場合の反応液のFAB-MSスペクトル

【図4】本発明の実施例に係る160℃常圧下3時間加熱後185℃、3.5mmHg下1.5時間反応した場合の反応液のFAB-MSスペクトル

【図5】本発明の実施例に係るODSカラムで分画した無触媒系反応液の活性部のFAB-MSスペクトル

【図6】中和後のODSカラムで分画した活性部ODS-2のFAB-MSスペクトル

【符号の説明】

L 環状縮合物ラクチド

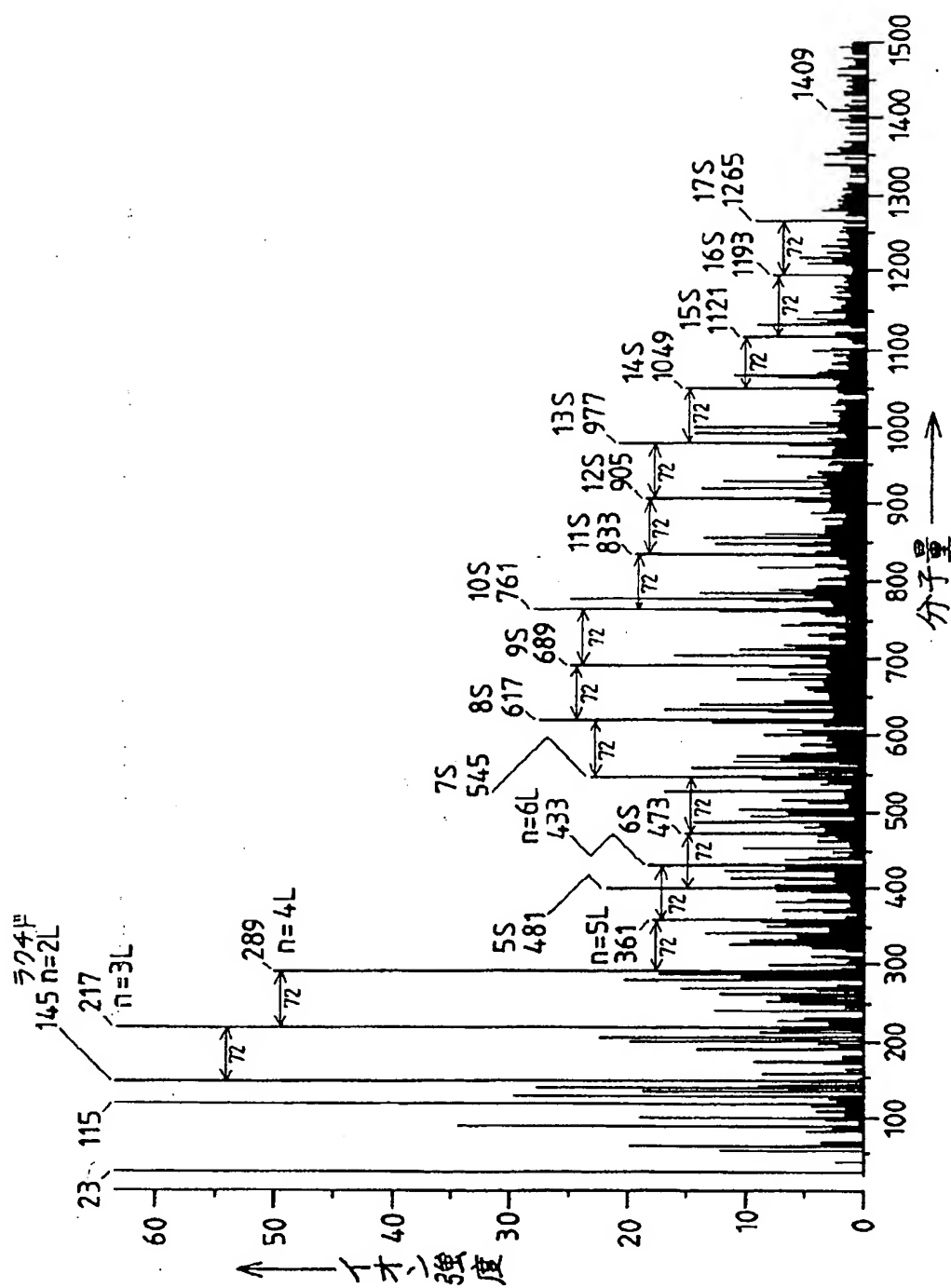
S0 直鎖状縮合物

S 同上ナトリウム塩

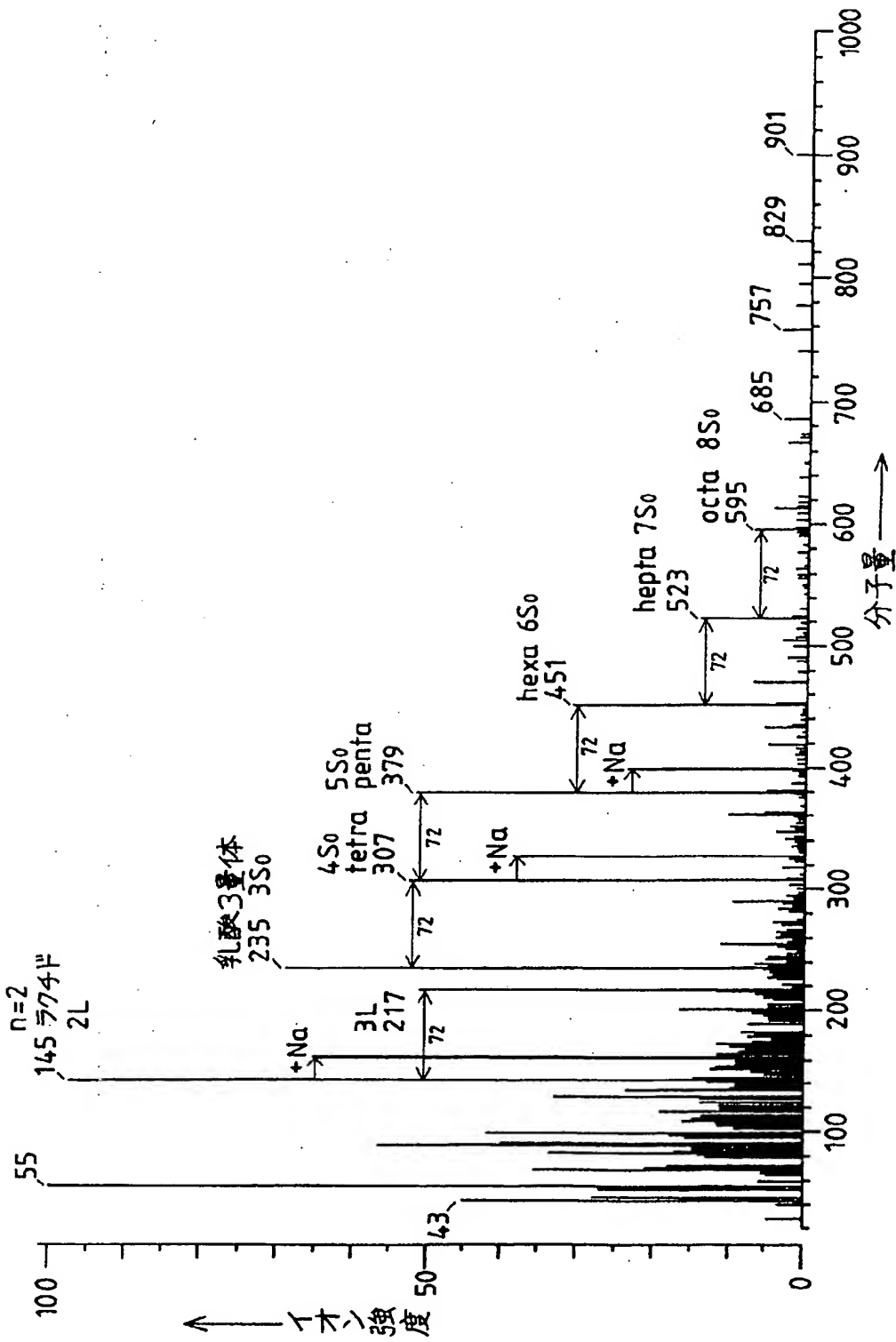
2L n=2のL

2S n=2のS

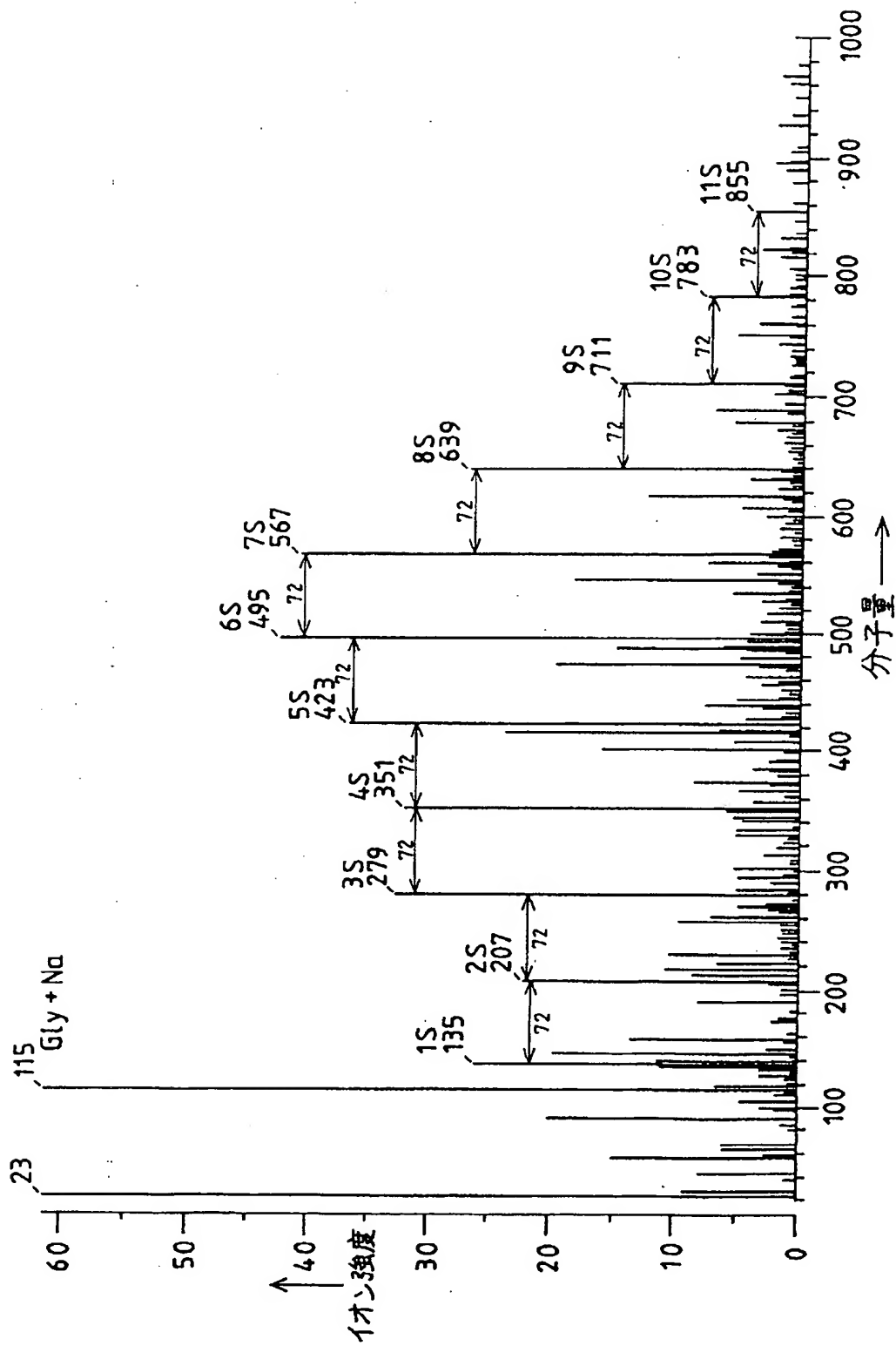
【図1】



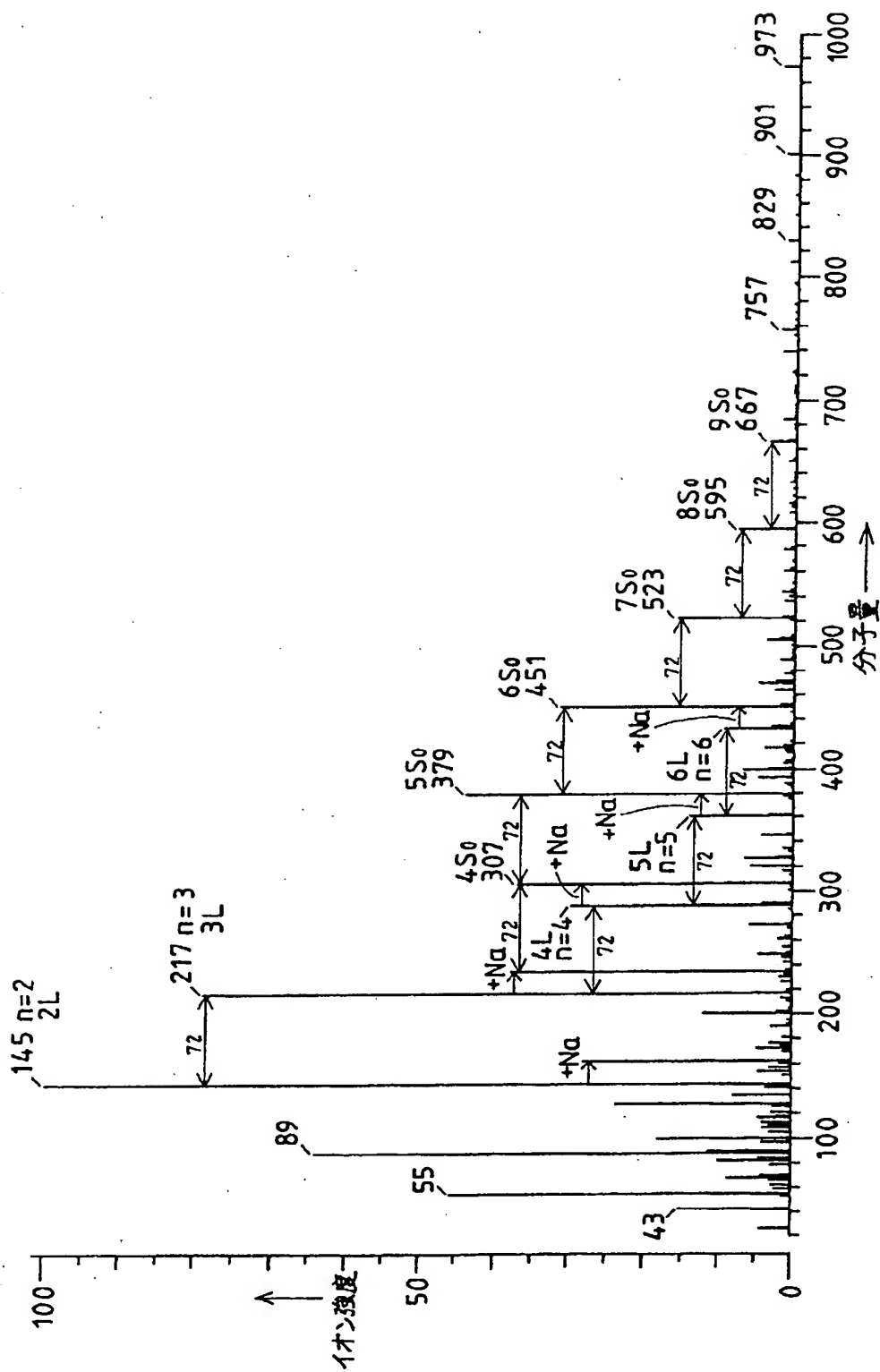
【図2】



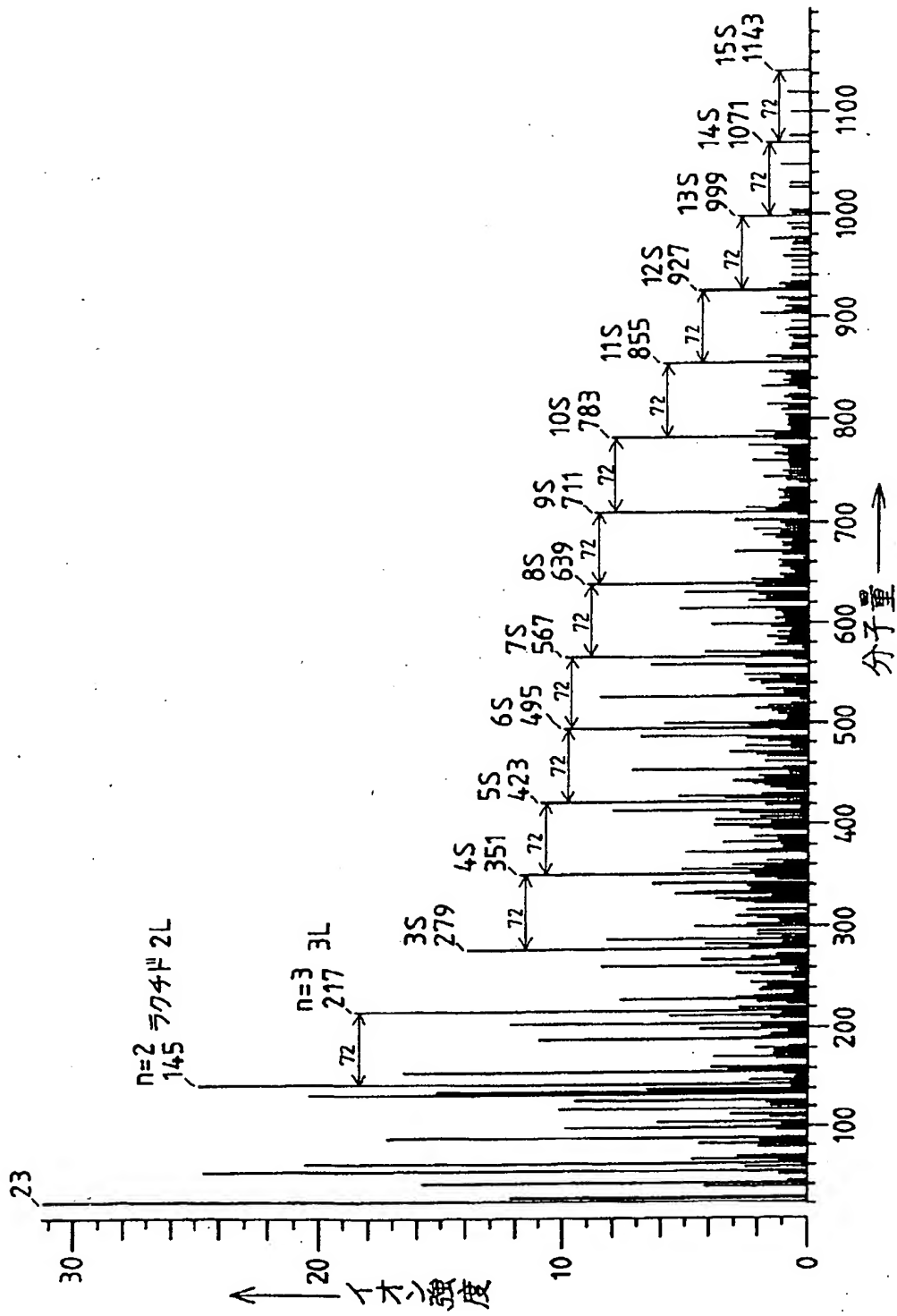
【図3】



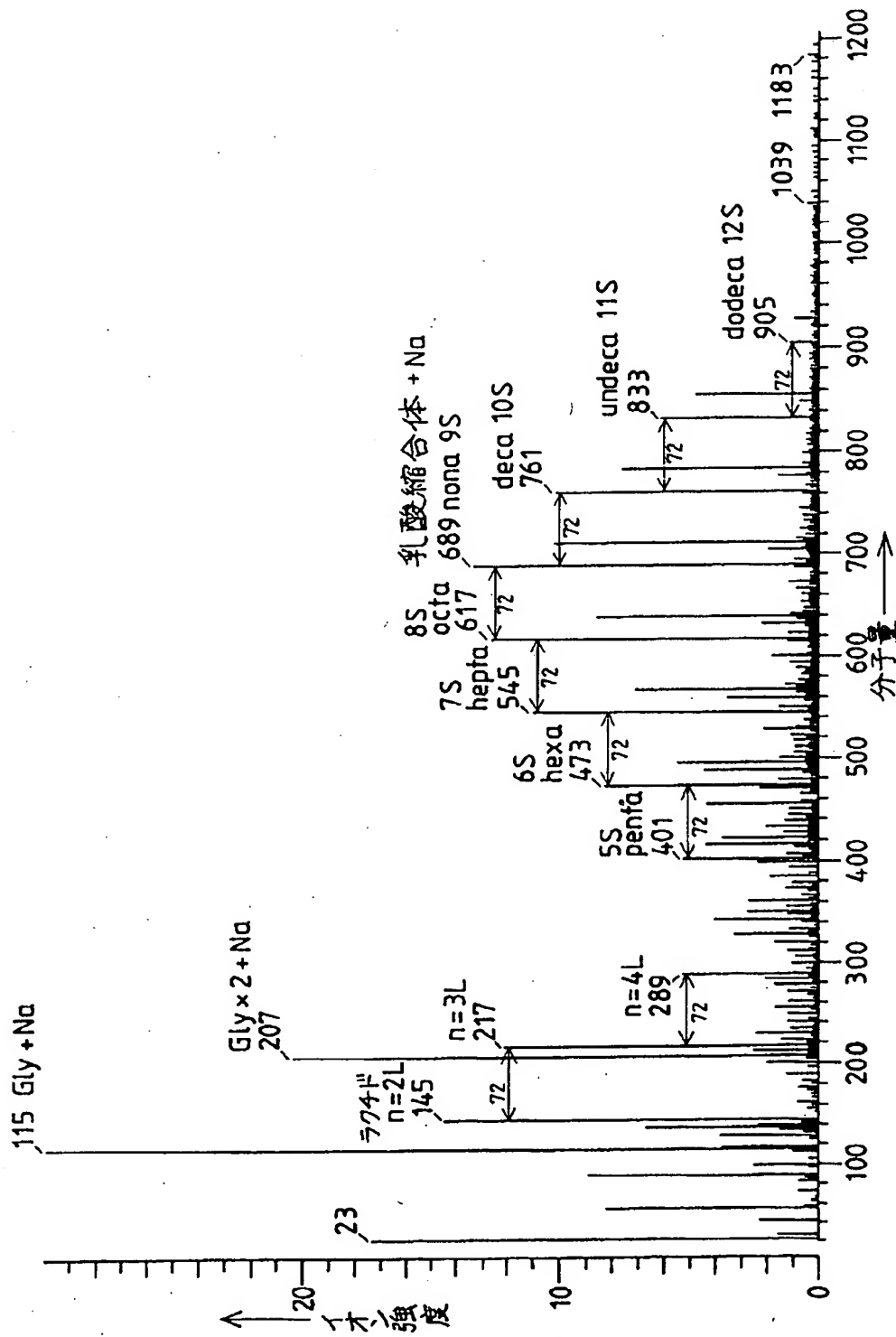
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 31/765

A61K 31/22

A61K 31/365

A61P 35/00

C07C 67/00

C07C 69/68

C07D 323/00

C08G 63/08

C08G 63/78

C08L 67/04

BIOSIS (STN)

CAPLUS (STN)

JICSTファイル (JOIS)

MEDLINE (STN)

EMBASE (STN)